

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07151677 A**

(43) Date of publication of application: **16 . 06 . 95**

(51) Int. Cl.

G01N 21/35
G01N 21/27
G01N 33/66

(21) Application number: **05301934**

(22) Date of filing: **01 . 12 . 93**

(71) Applicant: **HITACHI LTD**

(72) Inventor: **FUJII TOSHIKO**
MIYAHARA YUJI
WATANABE YOSHIO

(54) **DENSITOMETER**

(57) Abstract:

PURPOSE: To realize highly accurate measurement of an abnormal value sample by providing a function for deciding the adaptability of a sample to a test set and a function for correcting the measured concentration of the sample.

CONSTITUTION: The glucose concentration is measured by a definitive method for (n) blood samples thus preparing a target variable series of $n \times 1$. Another (n) specimens are measured by a spectrometer thus preparing a description variable series of $n \times m$ based on the absorbance of (m) wave number exhibiting absorption

specific to glucose. Calibration and prediction of concentration are effected by a test set through analysis using partial least square(PLS) method. Adaptability of a sample to the test set is decided by deciding the scattering of sample absorbance from the statistic value of description variables of the test set. For a sample inadaptable to the test set, error from the test set is calculated and then a correction value is calculated. The correction value is added to a predicted concentration to obtain a corrected PLS concentration which is outputted as a measured concentration.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-151677

(43) 公開日 平成7年(1995)6月16日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N	21/35	Z	7172-2 J	
	21/27	C	7172-2 J	
	33/66	D		

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平5-301934

(22) 出願日 平成5年(1993)12月1日

(71) 出願人 000005108
株式会社日立製作所
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
(72) 発明者 藤井 稔子
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内
(72) 発明者 宮原 裕二
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内
(72) 発明者 渡辺 ▲吉▼雄
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内
(74) 代理人 弁理士 小川 勝男

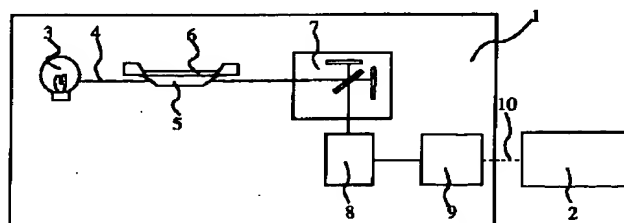
(54) 【発明の名称】 濃度計

(57) 【要約】

【目的】 異常値を持つ試料を高精度に定量することにある。

【構成】 標準物質群から飛散した値を持つ試料を判別する機能を設け、飛散値をもつと判別された試料を補正する機構を設けた。

図1



【特許請求の範囲】

【請求項1】光を照射する光源と、前記光源の光を試料に照射するための受光部を持つ試料セルと前記試料セルを透過もしくは反射、散乱した光を少なくともm個の波長に分光する分光手段と光を検出する検知器と前記検知器により測定した信号を数値処理するデータ処理部からなり、一試料に対する測定結果がm個の波長に対する光強度としてm個の数値で出力される分光計において、n個の濃度既知の試料を標準物質として測定を行い、 $n \times m$ の光強度からなる説明変数数列と測定対象成分の濃度からなるn個の目的変数数列の回帰分析によって校正を行い検量式を算出し、前記検量式と未知濃度試料の光強度から試料の成分濃度を測定する定量方法で、未知試料が校正に使用する標準物質群に属するか否かを判定する判別機能を持ち、標準物質群に属さない未知試料の光強度数列と標準物質群の説明変数数列とのずれをm個からなる光強度誤差数列によって表し、前記光強度誤差数列によって未知試料濃度の補正を行う機構を持つことを特徴とする濃度計。

【請求項2】請求項1において、前記補正機構は、前記n個の標準物質群から飛散した値を持つt個の異常値物質の光強度誤差と、前記校正で算出された検量式により求められたt個の異常値物質の濃度と実際の濃度との誤差とを回帰して求められた回帰式を補正に使用する濃度計。

【請求項3】請求項1または2において、前記回帰分析法は、重回帰分析、主成分分析、部分最小二乗法を用いる濃度計。

【請求項4】請求項1において、前記光源は $2.5 \mu\text{m}$ ～ $25 \mu\text{m}$ の波長の光を発する濃度計。

【請求項5】請求項1において、前記分光手段は回折格子、プリズム、干渉計である濃度計。

【請求項6】請求項1において、前記試料セルは、減衰全反射プリズムを用いる濃度計。

【請求項7】請求項1において、前記誤差数列は、主成分分析、部分最小二乗法、重回帰分析を用いて算出する濃度計。

【請求項8】請求項1に記載の前記濃度計を用いた血液生化学分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、スペクトルを用いた複数成分の定量分析法に関するもので特に赤外分光法を用いた血液生化学検査装置に用いられる定量方法に関する。

【0002】

【従来の技術】赤外吸収スペクトルを用いた血液生化学成分の定量分析に関しては、アナリティカル ケミストリ（1989年）第2016ページから第2023ページに述べられている。ここでは、患者より採血した成分

濃度既知の血液をテストセットとし、成分濃度を目的変数、測定したスペクトルを説明変数として部分最小二乗法（Partial Least Square: PLS法）によって潜在変数を導きだし、潜在変数と目的変数を最小二乗することによって回帰式を算出し、未知濃度試料の定量を試みている。統計からはずれた飛散値を持つ試料は、アウトライア デテクション(outlier detection)によってこれらの一連のテストセットから除外される。従って飛散値、臨床検査分野で言うところの異常値をもつ検体は、PLSモデルに適合せず、測定しても誤差が大きくなる。またPLS, outlier detectionの方法については、ケモメトリックス（1992年、相島 鐵郎、丸善株式会社）第116～118ページ、第89～102ページにおいて述べられている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来用いられていたスペクトルにおける多変量解析を用いた定量分析の場合、前述したように予測精度を向上させるため、校正に用いようとするテストセットの平均より外れた値を持つスペクトルはoutlierとしてテストセットから除外したうえで校正を行い、またサンプルもテストセットより外れた値を持つものは正しい濃度予測が行えないという問題があった。特に多成分が混在する物質を測定対象とする場合、定量精度を保つにはテストセットをそれら一連の成分全てを含有する混合物質から構成し、しかもその濃度分布が連続的な群を形成している必要があるため、既成の物質をテストセットとして用いることが多い。従って予想される異常値まで連続的にカバーするようなテストセットを作成するのは困難である。特に血液の生化学分析の場合、異常値を検出しこれを正しく測定することが重要なのでこれら一連の定量法を血液分析にそのまま適用するには問題があった。

【0004】

【課題を解決するための手段】上記問題を解決するために、テストセットとサンプルの適合性の判定機能と、サンプルの測定濃度の補正機構を設けた。

【0005】

【作用】上記手段は以下のように作用する。テストセットとサンプルの適合性の判定機能は、サンプルがテストセットの形成する群から飛散していないかを調べる機能である。サンプルの飛散が認められない場合、このサンプルはテストセットに適合し、その測定濃度にはテストセット由来の系統誤差が無く、補正の必要なしとみなし、そのまま測定濃度が出力される。

【0006】サンプルがテストセットから飛散している場合、飛散の方向性によってサンプル測定値には系統的な誤差が生じる。従ってサンプルの測定濃度をより精度の高いものとするために、系統誤差を補償するための補正機構を設けた。テストセットに不適合とみなされたサンプルは、補正機構に送られ、誤差を補正されより精度

10

20

30

40

50

の高い測定値として出力される。

【0007】

【実施例】以下、実施例に基づいて本発明を詳細に説明する。図1は本発明の実施例の血中グルコース分析装置の装置構成である。本装置は、分光器1と分光器で測定した信号を数値処理し、更に処理結果から試料濃度の予測を行うためのデータ処理部2から構成される。分光器1内の光源3から出射した赤外光4は減衰全反射プリズムを使用した試料セル5に入射する。試料セル5の上には血液6が導入されており、血液6によって光4は特定の波長のみ吸収され、セル5より出射する。セル5より出射した光4は干渉計7によって位相差を生じ、検知器8によって検知され、AD変換器9を介してデジタル信号10に変換される。干渉計7によって位相差を生じていた信号10は、データ処理部2に送られ、フーリエ変換によって各波長毎の強度が算出される。

【0008】図2は、本発明の実施例の血中グルコースの定量分析方法の概略を示したものである。本分析法はテストセット11の作成12、テストセット11を用いた校正13及びサンプル14の濃度予測15、テストセ

$$X = TP' + E$$

【0011】

$$y = Tq' + f$$

ここで数列Tは $n \times a$ 、数列Pは $m \times a$ 、数列qは $a \times 1$ の配列を持ち、数列Eとfは変数X、yの残差で配列はそれぞれ $n \times m$ 、 $n \times 1$ で、aはPLSモデルの因子数である。潜在変数数列T、P、qは、Xとyから求められるm次の重みベクトルwから算出される。yのPLS回帰式 \hat{y} は、潜在変数Tを用いて数3のように表さ※

$$\hat{y} = Tq + E$$

【0013】

$$\hat{y} = Tq + E = Xb + E$$

【0014】

$$b = W(P'W)^{-1}q$$

以上のようにしてテストセットをもとにPLS回帰式(数4)を算出し、サンプルの濃度予測に用いる。濃度予測14では、校正12で求めたPLS回帰式(数4)の係数bと残差Eを用いて未知濃度のサンプル13の濃度予測を行う。サンプル13は分光器1によって測定され $m \times 1$ の吸光度数列 \hat{x} として表される。この吸光度★40

$$\hat{y} = \hat{x}b + E$$

一方、サンプルのテストセットとの適合性の判定16では、テストセットの説明変数の統計値からサンプル吸光度の飛散が無いかを判定する。サンプルがテストセットから飛散している場合、数6によって算出されたサンプルのPLS濃度 \hat{y} は、系統誤差を含んでおり、 \hat{y} の補正が必要になる。判定16では、SIMCA (soft independent modeling of class analogy) と呼ばれる手☆

$$X = \bar{x} + VU + E$$

ここで $m \times 1$ の数列 \bar{x} は、説明変数数列Xの平均値で

※ット11とサンプル14の適合性の判定16、テストセットとサンプルが不適合な場合の補正17、測定濃度の出力18の6段階に大きく分けることができる。以下、各段階について詳細に説明する。

【0009】図3はテストセットの作成12のフローである。ここでは、n人の患者19から無作為に採取したn個の血液20のグルコース濃度を基準法21によって測定し(以下基準法によって測定したグルコース濃度を便宜的に基準値と呼ぶ)、 $n \times 1$ の目的変数数列y22を作成する。さらに図1に示した分光器1でn個の検体20を測定し、グルコースに特異的な吸収を持つ1181~950 cm^{-1} の波数範囲のm個の波数の吸光度によって $n \times m$ の説明変数数列X23を作成する。テストセットによる校正13および濃度予測15では、PLS法を用いた分析を行う。PLSモデリングは、説明変数数列Xと目的変数数列yを数1、数2のように潜在変数数列T、P、qで表す。

【0010】

【数1】

… (数1)

【数2】

… (数2)

※れる。TはXの線形結合であるので数3は、数4のように説明変数Xの線形結合として表され、係数bはa個の重みベクトルwから数5で算出できる。

【0012】

【数3】

… (数3)

【数4】

… (数4)

【数5】

… (数5)

★数列 \hat{x} と数4よりサンプル中のグルコース濃度 \hat{y} (以下基準値と区別するためPLS濃度とよぶ)は数6で表される。

【0015】

【数6】

… (数6)

☆法を用いて、サンプルが異常値検体であるか否かを判定する。

【0016】SIMCAでは、まず最初にテストセットの説明変数数列Xを主成分分析し、数7で表す。

【0017】

【数7】

… (数7)

あり、 $m \times d$ の数列Vは、説明変数数列Xから算出した

主成分への負荷量であり、 $d \times n$ の数列 U は d 個の主成分に対する主成分得点、 $n \times m$ の数列 E は、残差である。SIMCAはこの残差 E の変動によって判定範囲を設定し、異常値の判別を行う。残差 E の変動 s_0 は数8*

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m e_{ij}^2}{(n-d-1)(m-d)} \quad \dots \text{【数8】}$$

【0019】次にサンプル13の判定を行う。テストセットの平均値とサンプル \hat{x} の差を目的変数、数7の主成分への負荷量数列 V を説明変数として重回帰分析により数9の誤差が最小になるように主成分得点の推定値 $U \hat{*}$

$$\hat{x} - \bar{x} = VU \hat{*} + E$$

【0021】

$$U \hat{*} = (V' V)^{-1} V' (\hat{x} - \bar{x})$$

数9、数10によってサンプル13の誤差 E を算出した後、誤差 E の分散 s を数11によって算出する。★

$$s^2 = \frac{\sum_{j=1}^m e_j^2}{m-d} \quad \dots \text{【数11】}$$

【0023】数8によって求めた s_0 と数11によって求めた s の比(数12)を F 値として、 F 分布に従いサンプル13がテストセットに適合するか否かの判定を行★

$$F = s^2 / s_0^2$$

適合した場合は、数6で求めたサンプル13のPLS濃度 \hat{y} はそのまま補正をせずに出力する。不適合な場合は、補正17で \hat{y} に補正を加える。図4は補正のフローを示したものである。補正は、補正式の算出24と \hat{y} の補正25の二段階に大きく分けることができる。補正式の算出24では、 t 個の異常値検体26について、校正で用いた説明変数数列 X との吸光度誤差27(E_s)、それぞれの異常値検体26の数6によるPLS濃度 \hat{y} と基準値との濃度誤差28(E_c)を算出し、 E_s と E_c の系統的な関係を多変量解析により解析することで補正式29を算出する。◆

$$E_c = Y_r - Y_c$$

$t \times m$ のPLSモデルの吸光度誤差 E_s の算出は、前述した校正12で求めた潜在変数 P を使って吸光度数列 X_s とテストセットとの平均値 \bar{x} との差を数14のように

$$X_s - \bar{x} = T \hat{*} P + E_s$$

潜在変数 T の推定値 $T \hat{*}$ は E_s を最小にするように下式によって求められる。

$$T \hat{*} = (P' P)^{-1} P' (X_s - \bar{x})$$

数14、数15より E_s を求めた後、濃度誤差 E_c を目的変数、吸光度誤差 E_s を説明変数として再びPLS法によって両変数の関係を表すPLS回帰式 $E_c \hat{*}$ 数16

$$E_c \hat{*} = z E_s + E$$

したがって図4の補正式29は数17のようになる。

【0030】

*によって表される。

【0018】

【数8】

※ $\hat{*}$ を数10のように算出する。

【0020】

【数9】

… (数9)

【数10】

… (数10)

★【0022】

【数11】

☆う。

【0024】

【数12】

… (数12)

◆【0025】以下詳しくその手順を述べる。まず t 個の異常値検体26を基準法と分光器によって測定し、 $t \times 1$ の基準値数列 Y_r と $t \times m$ の吸光度数列 X_s が作成できる。吸光度数列 X_s はそのまま t 個のサンプルとして数6によりPLS濃度を予測し、 t 個の予測濃度数列 Y_c を作成する。さらに数13のように二つの濃度数列の差をとることによって $t \times 1$ のPLSモデルの濃度誤差 E_c を算出する。

【0026】

【数13】

… (数13)

記述することにより求められる。

【0027】

【数14】

… (数14)

【0028】

【数15】

… (数15)

を算出する。

【0029】

【数16】

… (数16)

【数17】

7

$$y^* = y^{\wedge} + E s^{\wedge}$$

一方判定数 16 でテストセットとは不適合だと判定されたサンプルは、補正 25 において数 14 によりテストセットからの誤差 $X s^{\wedge}$ を算出し、数 16 によって補正値 $E c^{\wedge}$ を算出する。さらに数 17 によって濃度予測 15 で求めた y^{\wedge} にこれを加えて補正した PLS 濃度 y^* を求め、これを測定濃度として出力する。

【0031】図 5、図 6 は本発明の効果を表わしたグラフである。図 5 は補正機構を用いず実施例の血中グルコース分析装置で、血液中のグルコース濃度を測定した結果である。横軸に基準法による測定値、縦軸に実施例の装置の測定値をプロットし二つのグルコース濃度の相関を評価した。その結果、実施例で用いたテストセットの範囲外のグルコース濃度を持つサンプル、即ち、約 200 mg/dl 以上と 50 mg/dl 以下の基準値を持つサンプルは、基準値と PLS 濃度との差が大きく相関が悪かった。図 6 は、補正機構を用いて同様の評価を行った結果のグラフである。この結果によれば、テストセッ*

8

… (数 17)

* トより飛散したサンプルも基準値と近い濃度に補正されており、相関も良好であった。

【0032】

【発明の効果】本発明によれば、異常値を連続的にカバーするテストセットを作成する必要なしに異常値試料を高精度に測定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の一実施例の装置のブロック図。

【図 2】実施例に使用した定量法のフローチャート。

【図 3】テストセットの作成法のフローチャート。

【図 4】補正方法の概略を示すフローチャート。

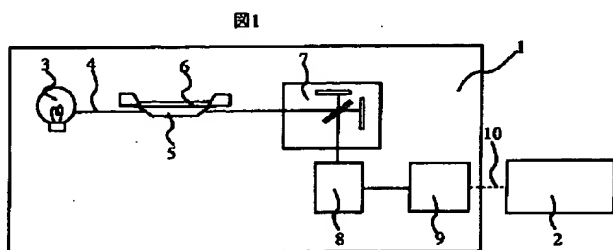
【図 5】本発明の効果を表わす特性図。

【図 6】本発明の効果を表わす特性図。

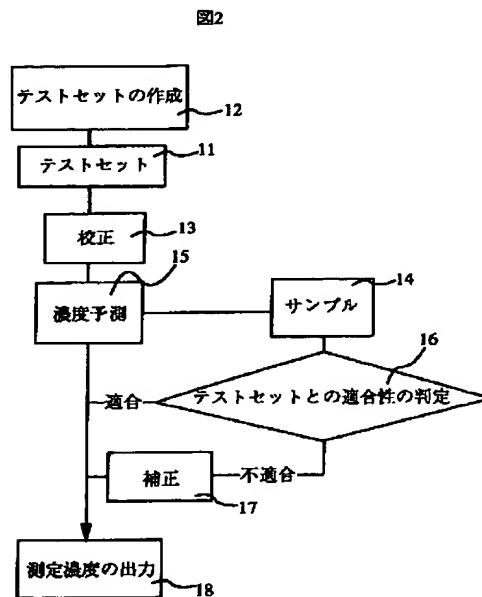
【符号の説明】

1…分光器、2…データ処理部、3…光源、4…赤外光、5…試料セル、6…血液、7…干渉計、8…検知器、9…AD変換器、10…デジタル信号。

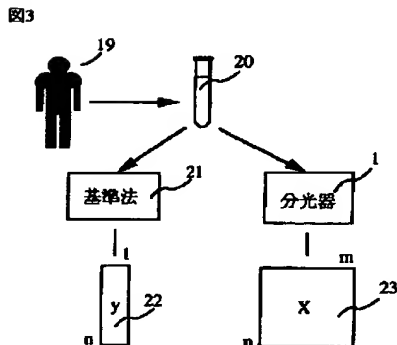
【図 1】



【図 2】

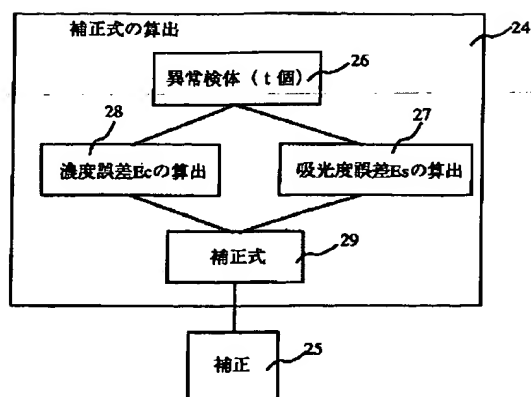


【図 3】



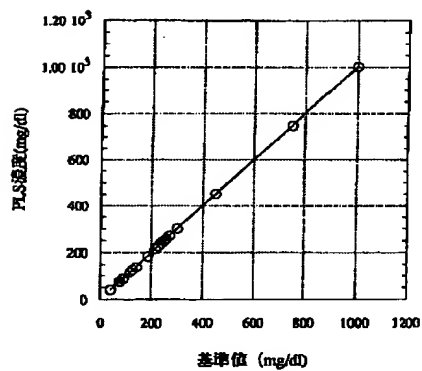
【図4】

図4



【図6】

図6



【図5】

図5

